

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУБСТРАТНОЙ ТЕРАПИИ АМИНОКИСЛОТАМИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Максимович Н.Е., Маслаков Д.А.

Государственный медицинский университет, Гродно

Введение

Как известно, атеросклеротическое поражение сосудов сопровождается нарушением их вазоактивных свойств. Предполагают, что в первую очередь страдают свойства сосудов, связанные с NO-зависимыми механизмами вазорелаксации (Anderson T. J., 1995, Thorne S., 1998). Установлено, что после инкубации изолированных сосудов здоровых людей в плазме гиперхолестеринемических пациентов в них почти сразу развивается дисфункция эндотелия. По мнению одних авторов NO-зависимая дисфункция эндотелия предшествует атеросклеротическому поражению сосудов (Drexler H., 1991, Hodgson J. M., 1992 и др.). По данным других исследователей она является следствием атероматозного поражения сосудов (Flavahan N. A., 1992 и др.).

Неоднозначны и тонкие механизмы нарушения NO-зависимой дисфункции эндотелия сосудов. В этом плане дискутируется несколько точек зрения. Считается, что снижение NO-обусловленной дилатации сосудов связано со снижением активности NO-синтазы в организме (Minor R.L. 1990). Авторы предполагают, что сам холестерин обладает способностью ингибировать активность NO-синтазы и ограничивать доступность L-аргинина эндотелиальным клеткам.

По данным других авторов дисфункция эндотелия при атеросклерозе является результатом потери пула NO и снижения биодоступности NO мышечным клеткам вследствие его повышенной инактивации и разрушения (Creager M. A., 1990).

Отсутствие существенного прогресса в профилактике и лечении атеросклероза нацеливает на поиск новых путей его профилактики и лечения. В последнее время определенный успех достигнут при лечении многих заболеваний при внедрении в медицинскую практику методов субстратной терапии. В этом плане наибольшее значение приобретают препараты, основанные на сочетании различных аминокислот (Климович И. И., 1998).

Целью исследований явилось изучение использования субстратной терапии аминокислотами для коррекции дисфункции эндотелия сосудов при экспериментальном атеросклерозе.

Материалы и методы исследований

Опыты выполнены на 18 крысах массой 220-250 г по 6 крыс в каждой группе. Моделирование атеросклероза у крыс осуществляли по общепринятой методике путем добавления в корм холестерина по 35г/кг на протяжении 1 месяца ежедневно и метилурацила из расчета 0,25 мг/кг (группа 1). Введение атерамин производили в дозе 100 мг/кг ежедневно, перорально в течение всего периода моделирования атеросклероза (группа 2). Контрольные животные находились на аналогичной диете без соответствующих добавок (группа 3).

Характер функциональных изменений эндотелия оценивают путем исследования препаратов, способных осуществлять эндотелийзависимую вазодилатацию (ацетилхолин и гистамин). В качестве стимуляторов миогенного механизма эндотелийнезависимой вазодилатации исследовали глицеролтринитрат (ГТН), как экзогенный донор NO.

Количественная оценка вазоактивных эффектов эндотелия изучалась путем определения внутреннего диаметра изолированных колец аорты крыс опытной и контрольной серий путем микроскопии с использованием окуляр-микрометра.

Данный препарат содержит набор аминокислот: L-аргинин, гистидин, таурин и лизин. Известно, что входящие в данный препарат аминокислоты обладают антиоксидантными свойствами, а аминокислота L-аргинин является донором оксида азота (NO).

Результаты и их обсуждение

Исходный диаметр колец аорты крыс с экспериментальным атеросклерозом составил $1084 \pm 51,45$ мкм. При действии на кольца сосудов крыс ацетилхолина или гистамина изменений их диаметра выявлено не было ($1099 \pm 59,35$ мкм и $1089 \pm 50,9$ мкм соответственно, $p > 0,05$). В то же время диаметр колец аорты опытных крыс при добавлении ГТН увеличился ($1290 \pm 59,2$ мкм, $p < 0,05$).

Диаметр колец аорты крыс, находившихся на обычной диете, при добавлении ацетилхолина увеличился до $1456 \pm 25,65$ мкм, а при добавлении гистамина до $1516 \pm 20,22$ мкм (по сравнению с исходными данными $1228 \pm 49,3$ мкм, $p < 0,001$). Аналогичные изменения произошли и при добавлении ГТН ($1396 \pm 26,48$ мкм, $p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют, что в условиях экспериментального атеросклероза наблюдается повреждение NO-зависимых механизмов вазодилатации. Угнетения гуанилатциклазного механизма мышечного слоя аорты крыс не выявлено.

У крыс, которые наряду с холестерином длительно получали атерамин, эндотелийзависимые механизмы вазорелаксации не были нарушены. Так, диаметр сосудов крыс этой серии при добавлении АцХ и гистамина составил, соответственно, $1165 \pm 19,18$ и $1139 \pm 37,63$ мкм

($p < 0,001$), по сравнению с исходным уровнем $942,5 \pm 22,95$ мкм. При добавлении ГТН диаметр сосудов составил $1111 \pm 27,8$ мкм ($p < 0,05$). Характер вазоактивных реакций сосудов крыс, у которых наряду с холестерином в диету вводили атерамин, свидетельствует о наличии у этого препарата свойств, корригирующих функциональную активность эндотелия.

Неизвестно, на какие звенья эндотелиального дисбаланса, формируемого при экспериментальном атеросклерозе больше влияет атерамин, однако можно с уверенностью говорить, что метаболическая субстратная терапия аминокислотами с включением в их состав L-аргинина и других аминокислот с антиоксидантным действием может быть рекомендована для использования в клинической практике с целью коррекции и профилактики развития атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климович И.И., Нефедов Л.И., Фусточенко Б.П. и др. Метаболическое обоснование применения таурина в профилактике и лечении атеросклероза // Сб. матер. международн. научн. конф. посвящ. 40-летию ГрГМИ.- Гродно.- 1998. – С.32.
2. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T. et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Am-J-Cardiol. -1995.- V.75.- N 6. P.718-748.
3. Creager M. A., Cooke J. P., Mendelsohn M. E. et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans // J. Clin. Invest.- 1990.- V. 86.- P.228- 234.
4. Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine // Lancet.- 1991.- Vol.338.- P.1546-1550.
5. Flavahan N.A. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity // Circulation.- 1992.-V. 85.- P.1927-1938.
6. Hodgson J. M., Nair R., Sheehan H. M. et al. Endothelial dysfunction in coronary arteries precedes ultrasonic or angiographic evidence of atherosclerosis in patients with risk factors // J. Am. Coll. Cardiol.- 1992.- V. 19.- P.323A.
7. Minor R. L., Myers P. R., Guerra R. Jr. et al. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen dioxides from rabbit aorta // J. Clin. Invest. 1990.-V. 86.- P.2109-2116.